

Nephrosis syndroma csontvelő transzplantáció után

**Dr. Pásztor Pál, dr. Bereczki Csaba, dr. Kemény Éva,
dr. Túri Sándor**

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum,
Patológiai Intézet, Szeged

Betegünk, egy 5 éves kislány, először 2006-ban került észlelésre a Szegedi Gyermekklinikán. Akkor, a bőrén megjelenő suffusiok, haematomák miatt kezdődött kivizsgálása. A vizsgálatok során kifejezett leukocytosisra, illetve thrombocytopaeniára derült fény. Csontvelőbiopsziával precursor B-sejtes acut lymphoblastos leukaemiát igazoltunk.

A beteg kezelését az ALLIC 2002 protokoll szerint kezdtük meg. Később azonban elégtelen prednisolon válasz miatt a magas rizikójú, úgynevezett high risk ágba került. Hosszas cytostaticus kezelés után, végül 2007 januárjában sikerült remisszióba hozni, így sor kerülhetett a HLA identikus őssejt transzplantációra.

A beavatkozást Dr. Kriván Gergely főorvos úr osztályán, Budapesten a Szent László Kórházban végezték el. Graft versus host reakció megelőzése érdekében Cyclosporin-A, illetve Methotrexat profilaxisban részesült. Előkészítése a Bu-Ve-Cy séma szerint zajlott, mely során Busulphant, Etoposidot, illetve Cyclophosphamdiot kapott.

A donor a gyermek testvére volt.

A beavatkozást követően, a gyermek több mint egy évig teljesen tünetmentes volt. Ezen idő alatt követését a Szent László Kórház végezte. Sem acut, sem chronicus graft versus host reakcióra utaló jelet nem észleltek.

2008 júniusában ismét klinikánkon jelentkezett.

E. coli okozta cystitis gyógyulását követően, egy kontroll vizsgálat során észleltük fokozott fehérje ürítését, minimális arcoedemáját. Ekkor ismét klinikai kivizsgálásra került sor.

A vizsgálatok során napi fehérjevesztése 2 g körül mozgott, szérum össz. fehérje, valamint albumin szintje alacsony volt. Az immunológiai vizsgálatok negatívak voltak, komplement értékei normál tartományban

voltak. A klinikailag látható nephrosis syndroma pontos okának tisztázására UH vezérelt vese biopsziára került sor.

A szövettani vizsgálatot a Szegedi Patológiai Intézetben Dr. Kemény Éva tanárnő végezte.

Fénymikroszkópia

Glomerulus:

Sorozatmetszetben 46 glomerulust tartalmazó két kéregállomány-részletet, továbbá egy velőállomány-részletet vizsgáltunk a paraffinba ágyazott anyagban. A glomerulusok 19,5%-ában (9/46) a mélyebb kéregrészletben segmentális hegesedés mutatkozott változatos lokalizációban (1. ábra). A hegesedést mutató kapilláris kacsoknak megfelelően a mesangium mérsékelt kiszélesedése, sclerosisa látszott, egy-egy kacsban enyhe mesangialis sejtszaporulattal. A szolidifikált kapilláris kacsok és a Bowman-tok között 2–2 kacsnak megfelelően fibrotikus (1. A és B ábrák), fibrocellularis egy helyen celluláris adhézió képződött. Gócosan heveny podocyta károsodás is létrejött a hegesedés környezetében. A megkímélt glomerulusok minimális fokális mesangium kiszélesedéstől eltekintve fénymikroszkóposan épek tűntek, ezüstözéssel glomerularis basalmembrán (GBM) megvastagodás, kettőzöttség, tüskeképződés nem látszott (2. A és B ábra).

Tubulointerstitium: proximalis tubulusokban hyalincseppes degeneratiót, egy gócban fokális tubularis necrosist követő regeneratio jelét láttuk, lényeges idült károsodást nem mutatkozott.

Artériák, arteriolák: épek.

Immunfluoreszcens vizsgálat

A glomerulusokban membranous nephropathia fennállását jelző diffúz granuláris IgG (2. B ábra), kappa és lambda pozitivitást (3+) láttunk a GBM külső felszínén. Emellett diffúz mesangialis IgM és a focalis segmentalis hegesedés területében durva rögös IgM (3+) pozitivitást (1. C ábra) és C3 pozitivitást (3+) találtunk. IgA, AHF, C1q negatív volt.

Elektronmikroszkópos vizsgálat

A GBM külső felszínén igen egyenetlen eloszlásban kis mennyiségben dense depositumok helyezkedtek el, ép GBM szakaszokat is láttunk. Többnyire még nem képződött új basalmembrán a depositok körül, ami korai stádiumra utal (2. C ábra). Elvértve régebbi immundepositiora jellemző ún. BM tüskeképződés mutatkozott egy-egy deposit körül, (2. D

ábra) továbbá immundepositumot körülölelő basalmembránt is találtunk, utóbbi esetben a depositum ellectronlucenssé válásával. A podocytalábnyúlványfusio a nyúlványok 60%-ában volt jelen. Mesangiumban enyhe sclerosis látszott immundepositio nélkül.

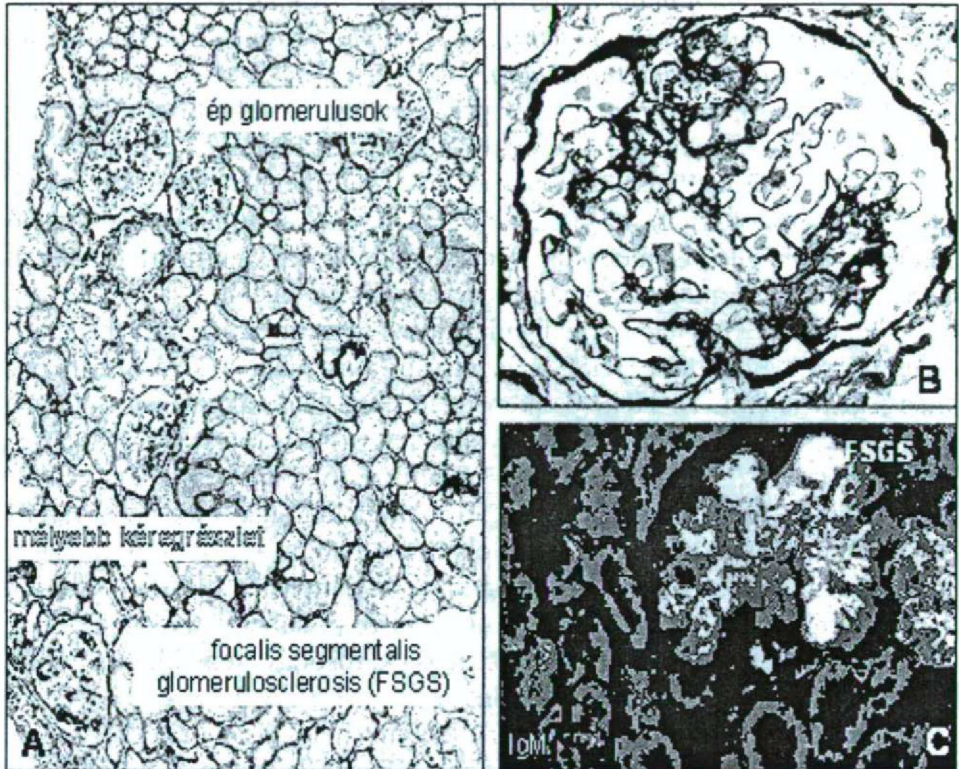
Dg.: *Membranous nephropathia és focalis segmentalis glomerulosclerosis. A membranous nephropathia dominálónan korai stádiumot mutat. Az egyenetlen immundepositio alapján a primer idiopathiás formával szemben másodlagos membranous nephropathia valószínűsíthető. Cyclosporin toxicitás jelét nem látni.*

A csontvelő transzplantált betegek esetében az alkalmazott immun-suppresszív kezelés (cyclosporin (CsA, FK506) esetleges nephrotoxicitást okozó hatását a vese tübiopsziás vizsgálata alapján lehet kimutatni. Heveny nephrotoxicitásra jellemző elváltozás a tubulusokat bélelő hámban kialakuló isometricus vacuolisatio, az afferens arteriolákban kialakuló arteriolopathia simaizomsejt vacuolisatioval,

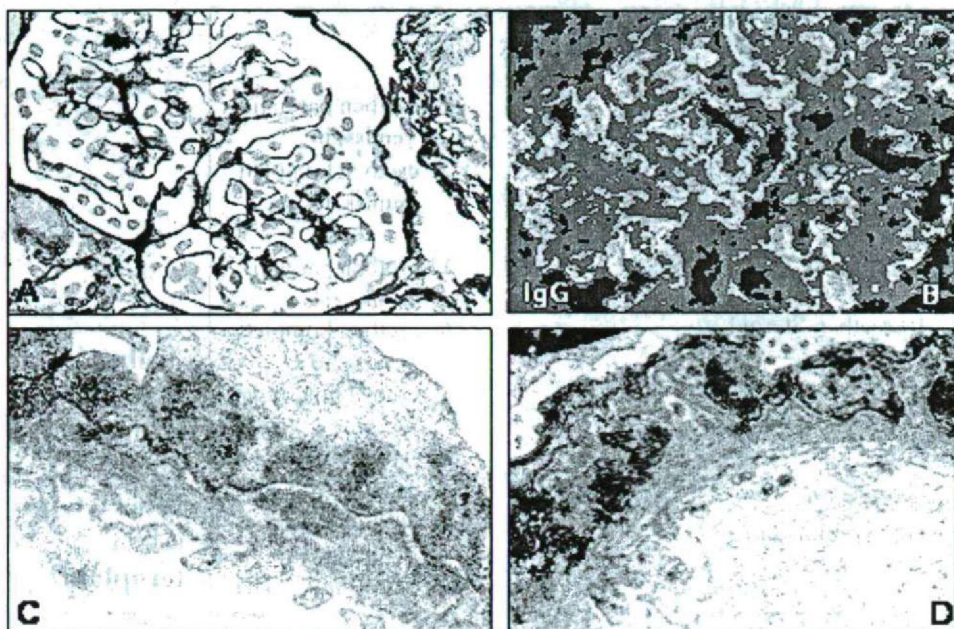
Necrosissal, helyén korai hyalinisatioval, továbbá az. ún. thromboticus microangiopathia, HUS. A csontvelő-transzplantáció késői szövődményeként jelentkező HUS pathomechanismusában calcineurin inhibitor (CsA, FK506) toxicitás mellett, az alkalmazott teljes test besugárzás is szerepet játszik. Idült calcineurin inhibitor toxicitás esetében csökolt interstitialis fibrosis, és jellegzetes arteriolopathia alakul ki. Az afferens arteriolákban típusosan a mediára lokalizált hyalinisatio jön létre. Ezt el kell különíteni a benignus essentialis hypertensio okozta arteriola hyalinisatiótól, melyben a hyalinisatio típusosan subendothelialisan van. Esetünkben CsA okozta nephrotoxicus károsodás fennállására utaló morphologiai elváltozást nem láttunk.

Nephrosis syndroma ritkán társulhat haematológiai betegségekhez, megjelenhet csontvelő transzplantált betegekben. Brukamp és mtsai 2 eset közlése kapcsán áttekintették az 1988 és 2005 között publikált jól dokumentált csontvelő transzplantáción átesett olyan betegek anyagát, akiknél nephrosis syndroma jelentkezett. Összesen 42 ilyen esetet találtak (32 felnőtt és 8 gyermek), tehát az elváltozás ritka, különösen gyermekkorban. Az irodalmi adatokat összesítve a csontvelő transzplantált betegekben kialakuló nephrosis syndroma alapja az esetek 61%-ában membranous GN, ezt követte a minimális elváltozással járó nephropathia, melynek gyakorisága 22% volt. A fennmaradó esetekben (17%) egyéb glomerularis betegség (FSGS, mesangialis IgA depositioval járó GN, diffúz proliferatív és félholdas GN) került kimutatásra. A pathomechanismus nem ismert. Nephrosis syndroma az esetek 47%-ában idült

„graft-versus-host-disease-hez (GVHD) társultan fordult elő, így feltételezik, hogy annak részjelenségeként alakulhat ki. Úgy gondolják, hogy a csontvelő transzplantációt követő GVHD kapcsán képződő autoantitestek, és glomerulotoxikus cytokinek játszhatnak szerepet a pathomechanizmusban.



1. Ábra. Focalis segmentalis glomerulosclerosis (FSGS). A: fénymikroszkóposan ép glomerulusok között 1 glomerulusban FSGS, Jones-féle ezüst. B: FSGS, az egyik heges kacs és a Bowman-tok között adhézióval, Jones-féle ezüst. C: diffúz mesangiális és a segmentális hegesedés területében durva granuláris IgM pozitivitás (IF)



2. Ábra. Membranosus nephropathia. A: fénymikroszkóposan épnek látszó glomerulus, nincs GBM eltérés, Jones-féle ezüst. **B:** granuláris IgG pozitivitás a GBM mentén, IF. **C:** electrondense immundepositio a GBM mentén, ez a korai stádium dominált, EM. **D:** elvétve már ún. BM tüske képződött a depositok körül, EM.

A Brukamp és mtsai által áttekintett esetek egy részében Ciclosporin-A, vagy steroid monoterápiát, más részében a kettő kombinációját alkalmazták terápiaként. Mindhárom kezelési séma esetén voltak, akiknél csak részleges remissziót tudtak elérni.

A mi esetünkben i.v. steroid lökésterápia után kombinációs kezelés (Cyclosporin-A és steroid) idült. Betegünk ezen kezelésre jól reagált. A havi kontrollvizsgálatok során végzett laborvizsgálatok tanulsága szerint proteinúriája megszűnt, szérum fehérje szintjei normalizálódtak.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az őssejttranszplantációt követően kialakuló veseszövődmények között a leggyakoribbak a kezelés során kapott nephrotoxicus agensek (pl.: Cyclosporin-A) következtében kialakuló HUS, a teljestest besugárzás következtében létrejövő irradiations nephropathia, illetve a graft versus host reakció részeként kialakuló különböző glomerulonephritisek.

Az esetet azért tartottuk érdemesnek a bemutatásra, hogy felhívjuk a figyelmet ezen ritka kórformára.

Prognózis

3 esetben
Cyclosporin-A (CsA)
monoterápia



1 esetben parciális
remisszió
2 esetben komplett
remisszió

19 esetben Steroid
monoterápia



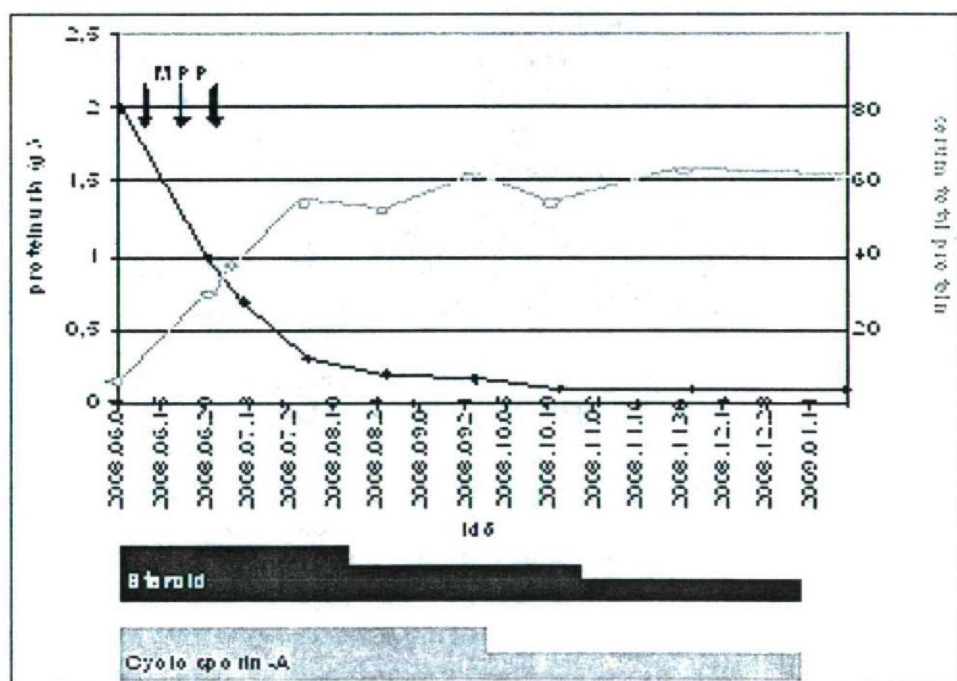
11 esetben parciális
remisszió
6 esetben komplett
remisszió
2 esetről nincs adat

20 esetben Steroid +
CsA kombináció



7 esetben parciális
remisszió
9 esetben komplett
remisszió
4 esetről nincs adat

3. ábra.
A Brukamp
és mtsai
által
ismertetett
esetek
terápiája



4. ábra. Betegünkönél tapasztalt proteinuria, illetve szérum össz. fehérje szint változása az idő, illetve a terápia függvényében. (MPP: metil-prednisolon pulzus)